



Dans le cadre des changements, les structures accréditées (LBM, cabinet d'ACP, ...) s'attachent à évaluer les impacts sur l'ensemble des processus (pré, per et post-analytique, personnel, achats, informatique, ...) en étudiant les risques liés à ces changements et en traçant les moyens de maîtrise mis en place avant, pendant et après ces derniers.

Les structures sont confrontées à la problématique de l'élaboration d'un nouveau dossier de vérification/validation de méthodes (DVM) ou d'un complément au DVM initial lors de certains changements.

Des adaptations du processus de vérification/validation de méthodes sont possibles dès lors qu'un certain nombre de caractéristiques de performances sont établies (remplacement d'un automate par un autre du même modèle, déménagement, ...). La pertinence de ces adaptations peut être établie au travers d'une analyse des risques.

Cette fiche pratique reprend de façon synthétique les étapes essentielles de cette thématique qui, pour certaines, seront développées dans le guide technique d'accréditation SH GTA 04 rév. 02.

NB : Cette fiche consacrée à la vérification/validation de méthode ne traite pas de la gestion de la portée flexible. Il est toutefois rappelé que les dispositions pour la gestion de la portée flexible doivent être mises en œuvre en cas d'ajout, de retrait et de modification de la méthode.

1. L'ANALYSE DES RISQUES

Les risques liés aux changements sont identifiés par une analyse structurée, hiérarchisée et suivie de manière à justifier les choix des critères à évaluer et les moyens de les évaluer.

La structure peut étayer les données d'entrée de cette analyse en s'appuyant notamment sur :

- **les données du fournisseur** : par exemple lors d'un déplacement d'automate, il est recommandé que la structure contacte le fournisseur pour évaluer avec lui l'impact du déplacement.
- **les caractéristiques de la méthode** : par exemple, certaines méthodes sont plus ou moins sensibles au déplacement (cas de certains automates d'HPLC par exemple).
- **la comparaison de l'environnement** au regard des prérequis d'installation (exemple : déplacement d'une pièce climatisée vers une autre pièce climatisée).
- **les données issues de la qualification opérationnelle** réalisée par le fournisseur.

Dans le cadre d'un complément à la vérification/validation initiale, il ne s'agit pas de refaire systématiquement le DVM dans son entièreté mais a minima l'évaluation des critères pertinents déduits de cette analyse des risques.





2. MOYENS POUR VÉRIFIER OU VALIDER LA MÉTHODE (CF. ILLUSTRATION)

Étape 1 : Analyse documentaire : valeurs de références, standardisation, ...

Il faut distinguer les performances annoncées par le fournisseur lors de la qualification de l'équipement des performances des méthodes attendues par la structure.

Les objectifs de performance retenus par la structure doivent être cohérents par rapport aux besoins du clinicien afin de garantir une prise en charge adaptée du patient.

La structure peut s'appuyer sur les données collectées depuis la mise en route de la méthode pour déterminer les performances.

Étape 2 : Le choix des examens

A la différence de la vérification/validation de méthode initiale, dans le cadre d'un changement (par exemple : le déménagement d'un automate), il est possible de sélectionner tous les examens ou de choisir certains examens « sentinelles », c'est-à-dire caractéristiques des techniques dont il est nécessaire de mesurer les performances (systèmes de pipetage, températures d'incubation, systèmes de mesures, principes réactionnels...).

En fonction des performances à étudier, il convient de choisir un examen « sentinelle » particulier ou une combinaison d'examens « sentinelles ».

En lien avec le service médical rendu, le choix des examens prend en compte a minima leur criticité diagnostique et leur fréquence. **Il est de la responsabilité de la structure de justifier le choix de ces examens dits « sentinelles ».**

Étape 3 : Le choix des matériaux

Les échantillons de CIQ, les échantillons d'EEQ et d'autres matériaux de référence sont habituellement utilisés.

Pour compléter la vérification/validation initiale, l'utilisation de matériaux déjà analysés s'avère pertinente pour évaluer l'impact du changement. La structure peut anticiper le changement en conservant certains échantillons d'intérêt (sérothèque, plasmathèque...).

Le choix de ces échantillons est argumenté dans le cadre de l'analyse des risques, par exemple au regard de la gamme et des matrices qui correspondent à la pratique de la structure.





Étape 4 : Critères de performance

La structure peut étayer son choix d'un ou plusieurs critères de performance tels que décrits dans le SH GTA 04 en vigueur au niveau des performances analytiques : répétabilité/fidélité intermédiaire, justesse, exactitude, incertitude de mesure, robustesse du paramètre (sigma), interférences, contaminations etc...

Le choix des critères à évaluer repose sur leur pertinence au regard notamment de l'utilisation clinique des résultats, de leur disponibilité et de leur facilité d'obtention.

Étape 5 : Modalités de comparabilité

Que les données ou les résultats soient quantitatifs ou qualitatifs, l'objectif est d'établir un moyen adapté pour comparer les résultats obtenus à partir de données brutes mesurables.

Les modalités de comparabilité sont à établir en fonction :

- Des matériaux : CIQ, EEQ, échantillons patients, échantillons surchargés ...
- Du nombre et des niveaux d'échantillons couvrant la gamme de mesure lorsque nécessaire, pertinent et possible.
- Des outils statistiques qui sont à privilégier en fonction des situations (taille de l'échantillonnage, nombre de méthodes à comparer ...)⁽¹⁾
- Des performances des méthodes avant le changement.

Que compare t-on et pourquoi ?

- Les résultats d'examens rendus par les méthodes pour lesquelles les examens sont réalisés indifféremment sur un groupe d'automates utilisé sur un même site (automates en miroir) ;
- Les résultats d'examens rendus par les méthodes pour lesquelles les examens sont réalisés indifféremment sur un groupe d'automates utilisé sur des sites différents ;
- Les résultats rendus par des méthodes en back-up.

En effet, un patient est susceptible d'être pris en charge pour un même examen ayant des valeurs de références identiques et une continuité des antériorités.

Quand la comparabilité n'est établie que sur une partie de la gamme de mesure, les limites dans lesquelles la méthode est validée/vérifiée sont prises en considération afin que le service médical rendu soit adapté en conséquence.

⁽¹⁾ Les tests statistiques à utiliser en fonction de certaines situations sont développés dans le guide technique SH GTA 04 en vigueur.





Si les résultats obtenus des différentes méthodes ne sont pas comparables statistiquement, la structure s'assure que les résultats sont concordants (même interprétation clinique) et différencie les résultats obtenus sur les comptes-rendus (gestion des antériorités, codes analyses, valeurs de référence, information aux prescripteurs, ...). Les EBMD entrent le plus souvent dans ce cas de figure.

Comment compare-t-on ?

Plusieurs stratégies de comparabilité sont possibles. Elles reposent sur le choix des outils statistiques les plus adaptés. Les stratégies de comparabilité peuvent être de :

- Comparer les résultats des automates deux à deux à partir des diagrammes des différences et/ou des rapports ;
- Comparer les résultats des automates deux à deux à partir des limites de répétabilité ou de fidélité intermédiaire selon la norme NF ISO 5725-6 ;
- Comparer les résultats des automates deux à deux à partir des droites des moindres rectangles, moindres carrés, passing et bablok ;
- Comparer les résultats d'un automate avant et après changement par le t-student ou l'ANOVA ;
- Comparer les résultats par groupe d'automates par le test MANOVA.
- Comparer à un automate « référent » : il est possible de choisir un automate dont les caractéristiques sont connues (fidélité, justesse, exactitude et incertitude) et de comparer ses performances à celles des autres automates (cas des EBMD en particulier). Le choix de l'automate référent et les critères de performance analytique à comparer sont à argumenter, en particulier au regard de l'usage.

Plusieurs tests statistiques sont disponibles et le choix de ceux-ci, en fonction de la stratégie retenue par la structure, doit prendre en compte l'adéquation de ces tests avec la situation rencontrée, les éléments à comparer (échantillons de patients, CIQ, EEQ, moyennes CIQ...) ainsi que les règles et limites statistiques inhérentes à chaque test.

LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI





3. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DE LA VÉRIFICATION/VALIDATION

Quelle que soit la présentation du dossier, chaque procédure analytique doit être vérifiée/validée pour les examens présentés à l'accréditation et fait l'objet d'un enregistrement de sa vérification/validation (§5.5.1.1 de la norme et du SH REF 02), le DVM. Ce dossier est à réaliser pour tous les examens ou à partir d'un échantillonnage d'examens « sentinelles » (exemple : vérification du pipetage réalisée avec l'examen sentinelle 1, vérification de la température réactionnelle réalisée avec l'examen sentinelle 2, ...).

Les dossiers de vérification/validation sont habituellement présentés sous le format correspondant au formulaire SH FORM 43. Dans le cas des changements ou des déplacements d'automates, un nouvel enregistrement est obligatoire, la forme restant au choix de chaque structure. Il peut par exemple s'agir d'une annexe au dossier initial ou d'un nouveau dossier à part entière (SH FORM 43 ou équivalent). Quelle que soit la présentation du dossier, le document indique la date et l'identité du responsable de la déclaration d'aptitude de la méthode.

Cette présentation est prévue dans les dispositions de la structure de vérification/validation de méthode (par exemple dans la procédure de vérification/validation de méthode).

Le dossier précise clairement le périmètre dans lequel la méthode répond aux besoins des usagers. Il peut préciser également le périmètre dans lequel les caractéristiques de la méthode n'y répondent pas de manière probante. Dans ce cas, la structure peut mettre en œuvre une interprétation et/ou une prestation de conseil spécifique. Par exemple, au-delà d'une gamme de mesures vérifiée/validée : 0 – 100, la structure décide de rendre un résultat du type : > 100.

4. EVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES MOYENS MIS EN ŒUVRE (Cf. SCHÉMA)

Il est indispensable qu'un moyen soit mis en œuvre pour confirmer dans quelle mesure l'analyse des risques est pertinente. Plusieurs moyens sont possibles.

Suivi des performances au cours du temps (exactitude sur EEQ, imprécision sur CIQ, suivi des comparabilités miroirs/backup/EBMD)

Un des premiers moyens est le suivi des performances au cours du temps. La comparabilité en continu est utile pour compléter l'étude initiale (augmentation de l'échantillonnage, stabilité des performances dans le temps...). Le suivi de la comparabilité répond aux exigences du § 5.6.4 du SH REF 02 rev. 6 et de la norme NF EN ISO 15189 v 2012.

Les modalités de comparabilité en continu prennent en compte les types de matériau, leur nombre et les niveaux. Pour cette phase de suivi de la comparabilité, il est possible de choisir tous les examens ou de choisir un ou plusieurs examens « sentinelles » **en justifiant** le choix au regard notamment de la criticité clinique, de la robustesse des méthodes, de la représentativité des techniques analytiques...





La comparabilité en continu peut être mise en œuvre par différentes méthodes pouvant être complémentaires telle que :

- La comparaison point par point par couple de systèmes (Cf § 4.2.1 norme NF ISO 5725-6)
- La comparaison de n systèmes (Cf § 5.2.2.1 norme NF ISO 5725-6)
- La comparaison de 2 moyennes de CIQ
- La comparaison du nombre de point de CIQ « rejetés » ou « repassés »
- La comparaison des résultats de justesse (CIQ) et d'exactitude (EEQ) (Cf. 5.3.2 norme NF ISO 5725-6)

Le choix d'une méthode ou de la combinaison de plusieurs méthodes dépend des moyens dont dispose la structure et de la puissance statistique de chaque méthode.

En cas de différence analytique significative, l'absence de différence cliniquement significative doit être mise en évidence à l'aide d'un critère sélectionné, par exemple, conformément à la hiérarchie de la conférence de consensus de Milan (2014) :

- 1- Approche clinique
- 2- Approche variation biologique (RICOS, EFLM, biological variation database)
- 3- Approche état de l'art qui répertorie les performances actuelles des automates.

Autres indicateurs de suivi

Les indicateurs de suivi peuvent être par exemple :

- les analyses rétrospectives de la fréquence des études d'impact avec impacts cliniques significatifs,
- la détection des tendances,
- le monitoring des performances en lien avec l'évolution des besoins des usagers...

La comparabilité en continu s'inscrit également dans le cadre du suivi des indicateurs (§ 4.15.2 de la norme NF EN ISO 15189). La fréquence du suivi des comparabilités repose sur une argumentation documentée. Sa mise en œuvre régulière est en adéquation avec la pertinence clinique et avec le risque sur les résultats pour le patient.

Une dérive peut amener à remettre en cause l'analyse des risques et à prendre les mesures efficaces pouvant conduire à la révision du DVM.



Illustration : Exemples d'exploitation d'une vérification/validation de méthode en cas de changements.

Déménagement d'un automate

Nous allons **déménager l'automate** dans un mois. Il va falloir faire un complément au DVM de 2019 pour nous assurer que les performances sont maintenues. Pouvez-vous **contacter le SAV** pour qu'il vous explique **l'impact d'un tel déménagement** ?



Le SAV m'a indiqué que **l'impact** était surtout **sur les volumes** de prélèvement car l'aiguille risque de se dérégler. Ils m'ont conseillé de **faire des comparaisons**.

Je vous propose de faire **une répétabilité sur l'un des examens qui prélève le plus petit volume et sur l'examen qui prélève le plus gros volume**. On comparera le CV aux performances que nous avons obtenues en 2019. Je vous propose également de **comparer les résultats de 30 spécimens avant et après le déménagement**. On verra s'il y a un décalage ou pas. Préparez les **échantillons représentatifs de la gamme** qu'il faudra conserver correctement.



Je vais m'organiser. La **synthèse des résultats** fera l'objet d'un enregistrement complémentaire au DVM.



Merci, suite à l'exploitation les résultats, je vous indiquerai **dans quelle mesure on peut continuer les examens sur l'automate** après le déménagement.

Remplacement d'un automate

Nous allons **remplacer l'automate** dans un mois. Il va falloir faire un complément au DVM de 2019 pour nous assurer que les performances attendues sont obtenues. Pouvez-vous **contacter le SAV** pour qu'il vous explique les **caractéristiques de ce nouvel automate** ?



Le SAV m'a indiqué que le nouvel automate utilise les mêmes réactifs mais que la **technologie change radicalement**.

Je vous propose de **faire une vérification complète** en particulier avec une répétabilité, une reproductibilité et le passage des EEQ congelés sur le nouvel automate. On comparera le CV aux performances que nous avons obtenues avec l'ancien automate. Je vous propose également de **comparer les résultats de 30 spécimens sur l'ancien automate et le nouveau**. On verra s'il y a un décalage ou pas. Préparez **les échantillons représentatifs de la gamme** qu'il faudra conserver correctement.



Je vais m'organiser. La **synthèse des résultats** fera l'objet d'un DVM complet.

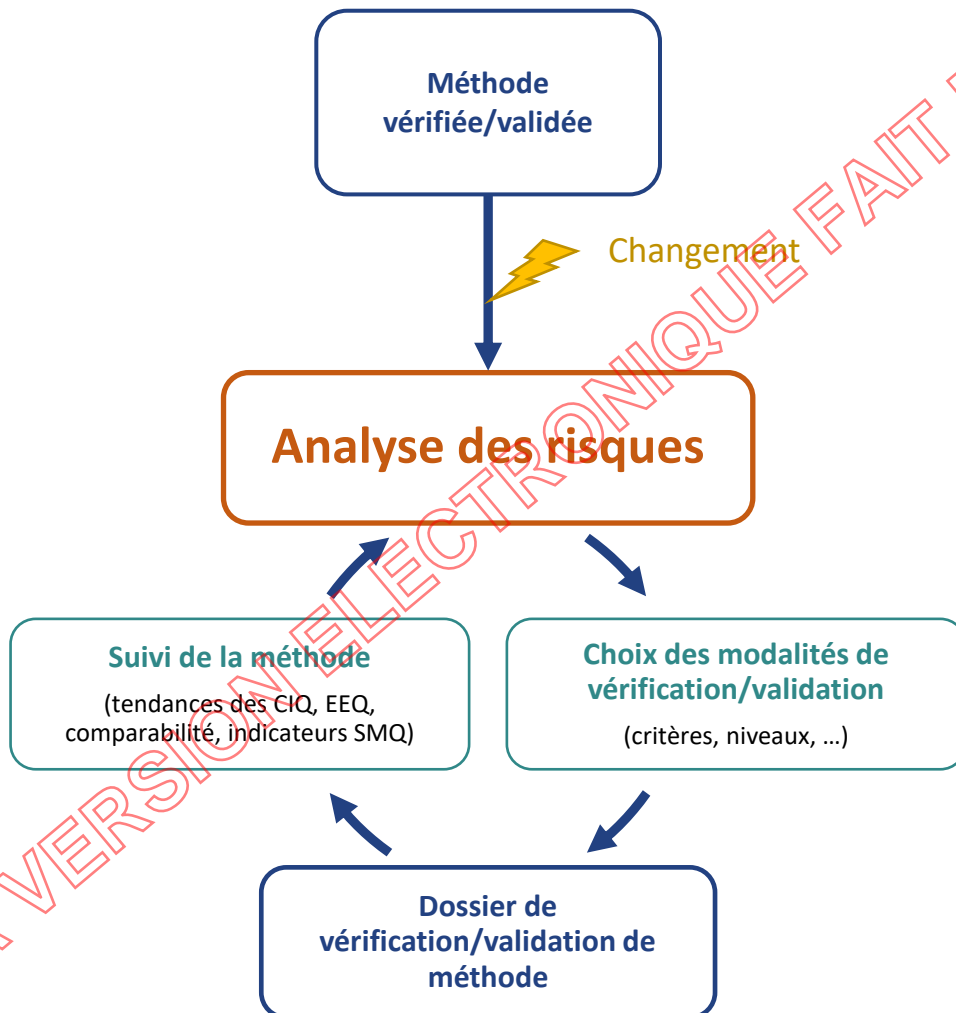


Merci, suite à l'exploitation les résultats, je vous indiquerai **dans quelle mesure on peut commencer la réalisation des dosages sur ce nouvel automate**.

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI



Schéma : Place de l'analyse des risques dans la vérification/validation des méthodes.



LA VERSION ÉLECTRONIQUE FAIT FOI

